Santé Canada Health Canada

Canada

Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 15 • numéro 2 • Avril 2005

www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_adverse_newsletter_f.html

Dans ce numéro

Hylane G-F 20 : inflammation et douleur articulaires 1
Déclarations d'effets indésirables — 2004 2
Produits dérivés des abeilles : effets indésirables graves 2
Présentation de cas : rhabdomyolyse avec clopidogrel, atorvastatine et cyclosporine 3
Sommaire des avis 3

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain de certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Pour signaler des effets indésirables

Communiquer sans frais avec Santé Canada ou avec un Centre régional des EI

Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789
Courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Le formulaire de notification est à l'adresse :

www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adverse_f.pdf

Hylane G-F 20 (Synvisc) : incidents signalés d'inflammation et de douleur articulaires

Le Hylane G-F 20 (Synvisc) est un fluide élastovisqueux qui contient des polymères hylanes, dérivés de l'hyaluronane (hyaluronate de sodium). Il est indiqué pour le traitement de la douleur causée par l'arthrose du genou chez les patients qui n'ont pas bien répondu à une thérapie non pharmacologique conventionnelle et à des analgésiques simples. Un protocole de traitement comporte une injection intra-articulaire une fois par semaine pendant trois semaines. Il faut procéder à une ponction du liquide synovial ou de l'épanchement avant chaque injection. La douleur, l'enflure et l'épanchement dans le genou traité sont les incidents indésirables les plus souvent signalés[1].

Du 22 mars 1996 au 15 janvier 2005, Santé Canada a reçu 31 déclarations d'incidents soupçonnés d'être associés au Synvisc, dont 23 en 2003–2004. Dans neuf cas, on n'a pas retiré le liquide synovial avant l'injection et dans cinq, on a poursuivi le traitement par injection après l'apparition de symptômes indésirables. Dans 6 des 23 déclarations récentes, on décrivait des patients qui avaient de la douleur, de la difficulté à marcher et une enflure au genou avec ou sans épanchement après la troisième injection du premier traitement. Deux de ces 23 patients ont été hospitalisés.

Il pourrait y avoir un lien entre l'apparition d'épanchement après injection et le nombre d'injections[1]. On a signalé dans la littérature médicale une réaction pseudoseptique (inflammation grave de l'articulation qui se produit de 24 à 72 heures après une injection intra-articulaire de hylane)[2]. Chez les patients en cause, la réaction pseudoseptique apparaît habituellement après plus d'une injection. La septicémie ou la pseudo-goutte doivent être exclues. Des cellules mononucléaires sont présentes dans le liquide synovial[2]. Même si l'on ne comprend pas entièrement la cause de la réaction pseudoseptique, de plus en plus de données suggèrent qu'il s'agit d'un mécanisme immunologique[2].

Les professionnels de la santé devraient connaître l'existence de ces incidents indésirables possibles et être encouragés à suivre la procédure indiquée, y compris la ponction de liquide synovial avant chaque injection[1]. Les patients devraient être prévenus de l'existence de tels incidents et ceux qui ont une inflammation grave de l'articulation après une injection devraient subir une évaluation complète[1].

Santé Canada continuera de suivre les déclarations d'incidents associées au hylane G-F 20. Tout incident indésirable grave ou inattendu associé à des matériels médicaux devrait être signalé à Santé Canada, à l'adresse suivante :

Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
IA 3002C
Ottawa (ON) K1A 0K9
Ligne directe de l'Inspectorat :
800 267-9675

Momir Nesic, MD, PhD; Barbara Harrison, inf.; Philippe Haziza, MD, MBA, Santé Canada

Références

1. Synvisc Hylan G-F 20 [prescribing information]. Ridgefield (NJ) : Genzyme Biosurgery. Révisé le 15 novembre 2004.
2. Goldberg VM, Coutts RD. Pseudoseptic reactions to hylan viscosupplementation: diagnosis and treatment. *Clin Orthop* 2004;(419):130-7.
3. Bernardeau C, Bucki B, Liote F. Acute arthritis after intra-articular hyaluronate injection: onset of effusions without crystal. *Ann Rheum Dis* 2001;60 (5):518-20.

Direction générale des produits de santé et des aliments, Direction des produits de santé commercialisés

Déclarations d'effets indésirables — 2004

Santé Canada a reçu 10 238 nouvelles déclarations canadiennes d'effets indésirables (EI) soupçonnés en 2004. La plupart ont été signalés par des professionnels de la santé (pharmaciens, médecins, infirmières, dentistes, coroners et autres) soit directement à Santé Canada, soit indirectement par l'intermédiaire d'une autre source (Tableau 1). Le Tableau 2 présente une analyse plus détaillée du nombre total de déclarations selon le type de déclarant (initiateur).

Parmi les déclarations d'EI reçues, 7000 (68,4 %) ont été considérés graves. La Loi et le Règlement sur les aliments et drogues définissent un EI grave comme «une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort».

Le nombre de déclarations d'EI augmente régulièrement au Canada depuis six ans et l'on a enregistré 11,2 % plus de déclarations en 2004 comparé à 2003 (Fig. 1).

Santé Canada remercie toutes les personnes qui ont contribué au programme et encourage l'appui continu de la surveillance post-commercialisation par la déclaration des EI. On peut déclarer des EI en composant les numéros sans frais suivants : téléphone (866 234-2345); télécopieur (866 678-6789).

Bill Wilson, BSc, BA, Santé Canada

Tableau 1 : Source des déclarations d'effets indésirables (EI) reçues par Santé Canada en 2003 et 2004

	N^bre (et %) de déclarations reçues	
Source	2003	2004
Fabricant	6 125 (66,5)	6 114 (59,7)
Centre régional EI	2 671 (29,0)	3 617 (35,3)
Autre*	413 (4,5)	507 (5,0)
Total	9 209 (100,0)	10 238 (100,0)

*Inclut notamment les associations professionnelles, centres d'hébergement et de soins de longue durée, hôpitaux, médecins, pharmaciens, inspecteurs régionaux de Santé Canada, coroners, dentistes et patients

Tableau 2 : Nombre de déclarations d'EI selon l'auteur (initiateur)

	N^bre (et %) de déclarations reçues	
Auteur	2003	2004
Pharmacien	2 369 (25,7)	3 011 (29,4)
Médecin	2 176 (23,6)	2 667 (26,2)
Professionnel de la santé*	1 974 (21,4)	1 499 (14,6)
Consommateur ou patient	1 628 (17,7)	1 928 (18,8)
Personnel infirmier	689 (7,5)	873 (8,5)
Autre	373 (4,1)	260 (2,5)
Total	9 209 (100,0)	10 238 (100,0)

*Type non précisé dans la déclaration

Fig. 1 : Nombre de déclarations d'EI reçues chaque année par Santé Canada de 1999 à 2004.

Produits dérivés des abeilles : effets indésirables graves

Le pollen d'abeille, la gelée royale et la propolis sont au nombre des substances dérivées des abeilles. Le pollen d'abeille peut provenir de diverses plantes et inclure des pollens fréquemment allergènes (p. ex., pollen d'herbe à poux). La gelée royale est constituée des sécrétions des glandes hypopharyngées et mandibulaires des abeilles ouvrières. Les substrats de propolis sont tirés de la résine de peuplier et de bourgeons de conifères et mélangés à la cire par les abeilles. Commercialisées seules ou combinées à des produits sous diverses marques de commerce, ces substances sont indiquées pour de multiples utilisations, des toniques généraux pour la santé au traitement des allergies et de l'asthme[1].

Du 1^er janvier 1998 au 30 octobre 2004, Santé Canada a reçu 14 déclarations d'effets indésirables (EI) soupçonnés concernant des produits de l'abeille. Dans 10 cas, les effets ont été jugés graves. On a soupçonné des réactions allergiques dans quatre cas d'EI: un œdème oral et laryngotrachéal aigu avec détresse respiratoire, une hépatite auto-immune soupçonnée, un œdème avec éruptions et urticaire, et une réaction allergique incertaine avec douleur à la poitrine. Il y a eu d'autres réactions graves : saignement, hépatite et convulsions. On n'a pu établir spécifiquement de lien de cause à effet avec les produits de l'abeille dans plusieurs de ces cas en raison de facteurs de confusion tels que des problèmes médicaux préexistants, l'utilisation simultanée d'autres médicaments ou la présence d'autres ingrédients suspects dans le produit en cause.

Des réactions allergiques mettant en cause des produits dérivés des abeilles ont été décrits dans la littérature[2-5]. On y suggère aussi qu'il n'y a pas de lien direct entre la sensibilité au venin d'abeille (piqûre) et la sensibilité aux produits dérivés de l'abeille[4].

Des produits contenant du pollen d'abeille, de la gelée royale ou de la propolis sont facilement disponibles pour le public mais souvent, leur étiquette ne contient pas d'avertissement sur des effets indésirables possibles. Le public et les praticiens de la santé devraient connaître le risque de réactions allergiques aux produits dérivés de l'abeille. On a signalé que des sujets atopiques et asthmatiques peuvent être plus vulnérables aux réactions allergiques, et peut-être à l'anaphylaxie, après avoir ingéré des produits contenant de la gelée royale[1,3]. Les personnes qui souffrent de rhinite allergique saisonnière (p. ex., allergies au pollen) peuvent aussi présenter un risque accru de réactions allergiques graves similaires au pollen d'abeille[1,3]. Avec la mise en

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

œuvre du nouveau Règlement sur les produits de santé naturels en janvier 2004, tous les produits de santé naturels dont la vente est approuvée au Canada porteront éventuellement un numéro de produit naturel (NPN) ou un numéro de remède homéopathique (DIN-HM). Le numéro indiquera aux consommateurs que le produit a subi avec succès une révision portant sur sa qualité, sa formulation, son étiquetage et son mode d'emploi. Le nouveau règlement s'applique aux produits dérivés de l'abeille.

Chad Sheehy, BSc, ND, Trudy Hall, MSc, MD, CCMF, Karen Pilon, inf., Santé Canada

Références

1. Jellin JM, Gregory PJ, Batz F, Hitchens K, et al. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database*. 6e éd. Stockton (CA) : Therapeutic Research Faculty; 2004. p. 107-8, 1053-54, 1110-11.
2. Chivato T, Juan F, Montoro A, Laguna R. Anaphylaxis induced by the ingestion of a pollen compound. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8(5):208-9.
3. Greenberger P, Elais M. Bee pollen-induced anaphylactic reaction in an unknowingly sensitized subject. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:239-42.
4. Thien FCK, Leung R, Baldo BA, Weiner JA, Plomley R, Czarny D. Asthma and anaphylaxis induced by royal jelly. *Clin Exp Allergy* 1996;26(2):216-22.
5. Hausen BM, Wollenweber E, Senff H, Post B. Propolis allergy. (I). Origin, properties, usage and literature review. *Contact Dermatitis* 1983;(1):163-70.

Présentation de cas

Les cas canadiens récents sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Les présentations de cas sont considérées comme des effets soupçonnés et visent à stimuler la notification d'effets indésirables semblables.

Clopidogrel (Plavix) : interaction médicamenteuse soupçonnée avec l'atorvastatine (Lipitor) et la cyclosporine causant une rhabdomyolyse

Une femme de 57 ans qui avait subi une transplantation cardiaque il y a plus de 10 ans et un infarctus du myocarde en 2003 prenait de la cyclosporine (65 mg oralement deux fois par jour), du Lipitor (80 mg oralement une fois par jour), de l'Imuran, de la prednisone, du lisinopril, de l'Apo-Allopurinol et du furosemide. On a ajouté du Plavix (75 mg oralement une fois par jour) après lui avoir installé un *stent* cardiaque. Trois semaines après le début du traitement au Plavix, la patiente a été hospitalisée pour faiblesse et douleurs musculaires. Sa concentration de créatine kinase s'établissait à 94 000 (normalement ≤ 190) U/L et on a diagnostiqué une rhabdomyolyse. On a cessé de lui administrer la cyclosporine, le Lipitor, le Plavix et l'Apo-Allopurinol. Trois jours plus tard, la cyclosporine a été réintroduite à une dose plus faible et le Lipitor a été recommencé après l'effet indésirable, sans conséquence. La douleur musculaire et la faiblesse se sont résorbées et la patiente a reçu son congé de l'hôpital 11 jours plus tard.

L'administration simultanée de cyclosporine et d'inhibiteurs de la HMG–CoA réductase augmente le risque de myopathie et de rhabdomyolyse[1,2]. Comme la patiente prenait de la cyclosporine depuis sa transplantation cardiaque et du Lipitor depuis des années avant la réaction, le déclarant a soupçonné que la rhabdomyolyse est apparue lors de l'ajout du Plavix. On décrit deux cas semblables dans la littérature médicale où les auteurs sont d'avis que le clopidogrel a précipité l'apparition de la rhabdomyolyse lorsqu'on l'a ajouté à un régime stable de cyclosporine et d'un inhibiteur de la HMG–CoA reductase[2].

Références

1. *Lipitor (atorvastatine)* [monographie du produit]. Kirkland (QC) : Pfizer Canada Inc; 2004.
2. Uber PA, Mehra MR, Park MH, Scott RL. Clopidogrel and rhabdomyolysis after heart transplantation [lettre]. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(1):107-8.

Sommaire des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs affichés du 17 novembre 2004 jusqu'au 18 février 2005

(Les avis sont disponibles à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_advisories_f.html)

Date	Produit	Sujet et type
10 fév.	Fortovase et Invirase	Fortovase et Invirase : hépatite médicamenteuse chez des sujets en santé recevant de la rifampine en association avec du saquinavir potentialisé par le ritonavir — Hoffmann-La Roche Limitée — Avis destiné aux professionnels de la santé
9 fév.	Adderall XR	Santé Canada a suspendu l'autorisation de commercialiser le produit Adderall XR — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
2 fév.	Humira	Effets secondaires hématologiques avec Humira et risque d'infections avec l'emploi concommitant d'Humira avec l'anakinra — Abbott Laboratoires Limitée — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé

page suivante

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Sommaire des avis (suite de la page précédente)

1 fév.	Ezetrol	Ezetrol : myalgie, rhabdomyolyse, hépatite, pancréatite et thrombopénie — Merck Frosst/Schering Produits pharmaceutiques — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
31 jan.	Xigris	Xigris : mortalité chez les patients ayant un seul dysfonctionnement organique et ayant subi une chirurgie récemment — Eli Lilly Canada Inc. — Avis aux hôpitaux
25 jan.	Apo-Mefloquine	Apo-Mefloquine : révision des renseignements à l'intention des patients — Apotex Inc. — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
24 jan.	Lariam	Lariam : mise à jour des renseignements destinés aux patients — Hoffmann-La Roche Limitée — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
24 jan.	Reminyl	Renseignements importants d'innocuité concernant Reminyl — Janssen-Ortho Inc. — Information aux consommateurs
19 jan.	Dispositifs d'accès pour hémodialyse	Débranchement involontaire de dispositifs d'accès pour hémodialyse — Avis aux hôpitaux
12 jan.	Lève-personnes Faaborg	Rappel de produits : Lève-personnes Faaborg — Les modèles de séries PL, VL et Solution/Nordic — Avis aux hôpitaux
12 jan.	Pédales de commande des lits électriques	Piégeage par l'appui involontaire sur la pédale de commande des lits électriques — Avis aux hôpitaux
23 déc.	Artificial Tears Extra	À ne pas utiliser : Lot 4G03 Artificial Tears Extra — Information aux consommateurs
22 déc.	AINS inhibiteurs de la COX-2	Renseignements sur l'innocuité de Vioxx, Celebrex, Bextra, Mobicox — Information aux consommateurs
21 et 17 déc.	Reminyl et Amaryl	Erreurs de médication concernant Reminyl et Amaryl — Janssen-Ortho Inc. et Aventis Pharma Inc. — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
20 et 17 déc.	Celebrex	Celebrex : accroissement du risque cardiovasculaire — Pfizer Canada Inc. — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
14 déc.	Gels médicaux et gels à ultrasons	Renseignements en matière de sécurité concernant les gels médicaux et à ultrasons : révision — Avis aux hôpitaux
10 déc.	Bextra	Bextra : risques cardiovasculaires et réactions cutanées graves — Pfizer Canada Inc. — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
7 déc.	Respirateurs de série LTV	Renseignements concernant les respirateurs de série LTV — Pulmonetic Systems Inc. — Information aux consommateurs
3 déc.	Novo-Lorazem	Certains lots de Novo-Lorazem peuvent contenir des comprimés d'un médicament différent — Information aux consommateurs
29 nov.	Remicade	Remicade : risque d'affections malignes — Schering Canada Inc. — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
26 nov.	Male Power Plus	Mise en garde : ne pas utiliser Male Power Plus — Information aux consommateurs
24 nov.	Crestor	Mise à jour de l'information concernant l'innocuité de Crestor — Information aux consommateurs
20 nov.	Blue Cap shampooing et vaporisateur	Mise en garde contre le shampooing et le vaporisateur Blue Cap — Information aux consommateurs
18 nov.	Depo-Provera	Depo-Provera : effets possibles sur la densité minérale osseuse — Pfizer Canada Inc. — Avis destiné aux professionnels de la santé
5 nov.	Aredia et Zometa	Aredia et/ou Zometa : ostéonécrose de la mâchoire — Novartis Pharma Canada Inc. — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
27 oct.	Oral-B brosses à dents et rechanges	Retrait de brosses à dents et rechanges CrossAction Power et PowerMAX Oral-B — Information aux consommateurs

Inscrivez-vous à la liste ***Info_Prod_Santé*** de Santé Canada pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis au sujet des produits de santé. ***Rendez-vous*** à l'adresse **www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/subscribe_f.html**.

Mise à jour

Dans le numéro de janvier 2005 du bulletin (Vol. 15, numéro 1, aussi dans *JAMC* 2005;172[1] 133-138), on a publié un article sur une interaction soupçonnée entre la télithromycine (Ketek) et la warfarine. En consultation avec Santé Canada, Aventis Pharma Inc. a mis à jour la monographie du produit le 17 décembre 2004 pour tenir compte de l'interaction possible entre le Ketek et la warfarine.

Bulletin canadien des effets indésirables

Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0701B
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone 613 954-6522
Télécopieur 613 952-7738

Déclaration sans frais pour professionnels de la santé et consommateurs :
Téléphone 866 234-2345
Télécopieur 866 678-6789
Courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Équipe de rédaction
Ann Sztuke-Fournier, BPharm (Rédactrice en chef)
Ilhemme Djelouah, BScPhm, DIS, AFSA, Biologie Médicale (Université de Paris V)
Gilbert Roy, BPharm

Remerciements
Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance, Centres régionaux des EI et personnel de Santé Canada.

Des suggestions?
Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse cadrmp@hc-sc.gc.ca

Droit d'auteur
© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2005. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-15-2F

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.